

Peranan ACEIs, ARB dan ARNI pada Penyakit Ginjal Kronik

Adefri Wahyudi¹, Wahyudi²

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS dr. M Djamil Padang, Sumatera Barat

² Divisi Kardiovaskular, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS dr. M Djamil Padang, Sumatera Barat

Email : dr.edefriwahyudi@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit ginjal kronik (PGK) dan penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan dua kondisi berkaitan dan sering muncul bersamaan. Penggunaan obat yang bekerja di sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) seperti golongan ACEIs, ARB, dan ARNI merupakan pilihan utama pada hipertensi dan bagian pilar utama terapi pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah. Efek samping hiperkalemia dan peningkatan kreatinin serum sering menjadi alasan bagi klinisi untuk tidak memberikan ACEIs/ARB pada pasien PGK. **Metode:** Pendekatan *narrative review*, sumber literatur dari Pubmed, Google Scholar dan Science Direct dengan kata kunci PGK, PKV, RAAS *inhibitor*. Kriteria inklusi berupa artikel sesuai tema penelitian, artikel terindeks scopus dan diterbitkan tahun 2016 – 2025. Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak dapat diakses, tidak menjawab jenis review. **Hasil:** Penggunaan obat yang bekerja di sistem RAA pada PGK aman dan memberikan outcome yang baik. Penghentian terapi akan meningkatkan risiko progresivitas *end stage renal disease* (ERSD) 1,29 kali dan insiden PKV 1,38 kali. **Kesimpulan:** Penggunaan obat yang bekerja di sistem RAA seperti golongan ACEIs, ARB, dan ARNI pada pasien PGK aman, efektif dan memberikan *outcome* yang lebih baik.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronik (PGK), Penyakit kardiovaskular (PKV), *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS)

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD) are interrelated and concomitant disease. The use of drugs that work on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) such as ACEIs, ARBs, and ARNI is the first choice for hypertension and the main pillar of medical therapy in case heart failure with low ejection fraction. Side effects of hyperkalemia and increased serum creatinine are often reasons for many clinicians to stop the drugs at CKD patients. **Methods:** Narrative review approach, literature sources from Pubmed, Google Scholar and Science Direct with keywords CKD, PKV, RAAS inhibitors. Inclusion criteria were articles according to the research theme, Scopus-indexed articles and published in 2016-2025. Exclusion criteria included articles that were inaccessible, did not answer the type of review. **Results:** The use of drugs that work on the RAAS system in CKD is safe and provides good outcomes. Discontinuing therapy increases the risk of end-stage renal disease (ERSD) progression by 1.29 times and the incidence of CVD by 1.38 times. **Conclusion:** The use of drugs that act on the RAAS system, such as ACEIs, ARBs, and ARNIs, in CKD patients is effective, safe, and provides better outcomes.

Keywords: Chronic Kidney Disease (CKD), Cardiovascular Disease (CVD), *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS)

I. PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) secara global mengalami peningkatan 41,5% dalam dua dekade terakhir. Pada tahun 2017, prevalensi PGK diperkirakan sekitar 697 juta dan sekitar 25,3 juta diantaranya berkaitan dengan penyakit kardiovaskular (PKV). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi PGK di Indonesia berkisar 0,38%. *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2020 melaporkan jumlah penderita PGK adalah 63.555 orang, sebanyak 61% diantaranya disertai hipertensi dan 6% penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung kronik dan penyakit jantung koroner. Sekitar 42% mortalitas PGK di Indonesia disebabkan oleh insiden kardiovaskular. Tatalaksana komorbid hipertensi dan kardiovaskular merupakan strategi yang tepat untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait PGK.^{1,2}

Hipertensi dan PGK memiliki hubungan timbal balik. Hipertensi merupakan faktor risiko PGK dan sebaliknya, PGK merupakan penyebab tersering hipertensi sekunder. Pada tahun 2020, kasus hipertensi dilaporkan sebanyak 80—85% dari seluruh penderita PGK. Konsensus *Joint National Committee (JNC-8)* tahun 2023 merekomendasikan penggunaan golongan *angiotensinogen converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan PGK untuk seluruh ras. Pedoman lain dari *American Heart Association (AHA)* 2017 merekomendasikan penggunaan ACEI pada pasien dengan PGK tahap lanjut atau PGK awal dengan albuminuria ≥ 300 mg/hari. Jika tidak tolerans, maka dapat digantikan dengan obat ARB.³

Insiden penyakit jantung koroner (PJK) juga meningkat 40 – 50% pada populasi dengan PGK dan *outcomenya* berbanding terbalik dengan derajat PGK. Studi Coyle et al

(2021) melaporkan pada pemeriksaan koroner postmortem menunjukkan plak fibroateromatosa dengan kalsifikasi yang menonjol pada populasi PGK dibandingkan non-PGK. Studi *Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study (NHAHES II)*, risiko mortalitas karena PKV sebanding dengan derajat PGK. Risiko mortalitas pada PGK derajat 1 – 3 adalah 8,6 kali, sedangkan pada PGK derajat 4 – 5 adalah 20,5 kali per 1000 kematian. Penggunaan obat-obatan yang bekerja pada sistem RAA direkomendasikan untuk sebagai *antiremodelling* untuk memperbaiki prognosis pada PKV.⁴

Selain hipertensi dan PKV, insiden gagal mengalami peningkatan 17 – 50% pada populasi PGK. Kondisi PGK akan meningkatkan progresivitas *remodelling* ventrikel kiri, fibrosis dan disfungsi kardiak karena adanya kondisi overload, anemia, uremia, dan aktivasi renin angiotensin aldosteron dan simpatik (RAAS) yang berlebihan pada PGK. Berdasarkan beberapa konsensus gagal jantung merekomendasikan penggunaan ACEI/ARB. Konsensus ESC 2021 tentang tatalaksana gagal jantung merekomendasikan penggunaan *angiotensin receptor and neprilysin inhibitors* (ARNI) merupakan 1 dari 4 modalitas utama yang diberikan pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah.⁵

Meskipun penggunaan obat-obatan yang bekerja di sistem RAA seperti golongan ACEI, ARB dan ARNI direkomendasikan dari berbagai pedoman hipertensi, PJK dan gagal jantung, efek samping berupa peningkatan kreatinin dan hiperkalemia sering terjadi dan menjadi dasar dari klinisi untuk mengurangi penggunaan obat-obatan diatas pada pasien PGK. Beberapa studi prospektif diantaranya Studi Naveed et al (2023) melaporkan penghentian ACEI/ARB pada pasien PGK derajat 4 dan 5 serta akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular 1,38 kali dan ESRD 1,29 kali.⁶

intratubuloglomerular, nefrosklerosis dan penurunan fungsi ginjal.⁹

c. Aktivasi Sistem Saraf Simpatik

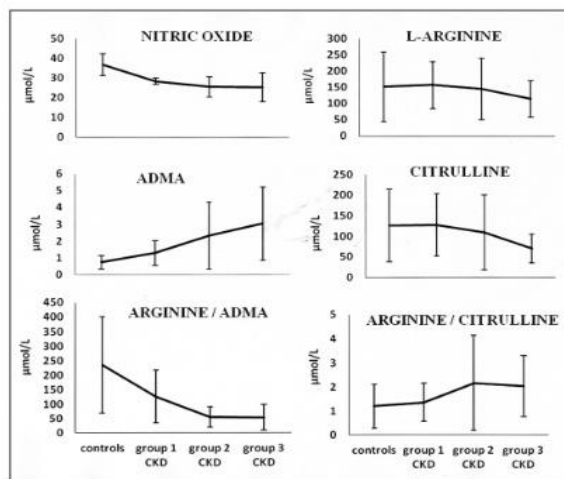
Pada PGK, terjadi disharmoni keseimbangan aktivitas disregulasi autonomik berupa *overreactivity* dari sistem simpatik. Hal ini akan meningkatkan aktivitas otot saraf simpatik (SNA) sehingga denyut jantung dan resistensi perifer meningkat. Hal ini akan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, pada PGK terjadi peningkatan kadar norepinefrin plasma. Hal ini dapat dibuktikan dengan pemberian debrisoquin, sebuah penghambat simpatik post-ganglionik, secara signifikan menurunkan tekanan darah pada pasien PGK dengan hipertensi. Kondisi ini tidak terjadi pada pasien dengan PGK dengan normotensi. Peningkatan aktivitas simpatik pada arteriol aferen akan memicu vasokonstriksi vaskular, penurunan aliran darah ke ginjal yang akan memicu teraktivasi RAAS dan akan meningkatkan tekanan darah seperti yang dijelaskan pada bagian diatas. Oleh karena itu, pada PGK dengan hipertensi refrakter, tindakan pembedahan denervasi disekitar arteriol aferen ginjal menjadi pilihan.⁹

III. PENYAKIT JANTUNG KORONER DAN PENYAKIT GINJAL KRONIK

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan faktor independen terjadinya PJK. Studi kohort prospektif Moisi et al (2018) melaporkan serangan PJK pada populasi PGK lebih sering bersifat atipikal dan derajat Killip 3 dan 4. Presentrasi atipikal angina (seringnya sesak nafas) disebabkan oleh kondisi neuropati akibat uremia. Sedangkan derajat serangan yang berat diduga berkaitan dengan cabang koroner yang mengalami oklusi. SKA pada PGK sering bersifat *three vessel* SKA atau *left main coronary disease* (LMCA) sedangkan pada non-PGK lebih sering *single vessel* SKA.^{10,11}

Proses aterosklerotik merupakan mekanisme dasar terjadinya PJK dan menjadi kunci utama keterkaitan dengan komorbid PGK. Aterosklerotik merupakan kondisi patologis yang disebabkan oleh inflamasi kronik yang diinisiasi oleh disfungsi endotel. Pada PGK, beberapa mekanisme yang menyebabkan disfungsi endotel adalah: penurunan produksi oksida nitrit (NO), peningkatan produksi dimetilarginin asimetrik (ADMA), perubahan LDL, dan hiperfosfatemia.¹²

Oksida nitrit (NO) merupakan agen vasodilator yang diproduksi endotel untuk menjaga tonus, permeabilitas dan adesi leukosit di vaskular. Pada PGK, L-arginin (substrat NO) dan enzim eNOS akan mengalami penurunan. Sebaliknya, karena kondisi uremik akan terjadi peningkatan ADMA dan indoksil sulfat (IS) yang berperan sebagai kompetitif eNOS. Kondisi ini merupakan patomekanisme penurunan NO pada PGK. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 2.



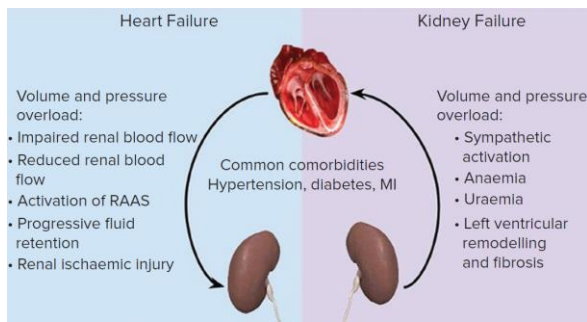
GAMBAR 2. KORELASI KADAR BIOMARKER DISFUNGI ENDOTEL DENGAN SEVERITAS PGK¹³

Kondisi hiperfosfatemia akan menyebabkan kalsifikasi lapisan intima dan media arteri koroner yang signifikan. Proses ini serupa dengan osteofikasi pada tulang akibat reprogramming dari *vascular smooth muscle cell* (VSMC) menjadi *osteoblast-like cell*. Hal ini terlihat dari penurunan ekspresi marker SMC seperti SM22 α . Sebaliknya, akan

terjadi peningkatan marker osteokondronik seperti RUNX2, ALP, osteopontin dan osteocalcin.¹²

IV. GAGAL JANTUNG DAN PENYAKIT GINJAL KRONIK

Sindrom kardiorrenal merupakan istilah yang diperkenalkan pada tahun 2008 untuk menggambarkan keterkaitan gangguan fungsi ginjal dan jantung pada kondisi akut maupun kronik. Hampir 50% pasien gagal jantung mengalami gangguan fungsi ginjal dan sebaliknya, sekitar 17 – 50% pasien PGK menderita gagal jantung. Selain faktor kesamaan faktor risiko, keterkaitan antara gagal jantung dengan PGK dapat dilihat pada Gambar 3.¹⁴



GAMBAR 3. SINDROM KARDIORENAL¹⁴

V. PENGGUNAAN ACEI, ARB DAN ARNI PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

Berdasarkan beberapa studi multisenter, penggunaan ACEI/ARB dan ARNI efektif pada PGK derajat 1 sampai 3. Studi terkait penggunaan obat-obatan diatas pada PGK derajat 4 dan 5 masih terbatas.¹⁴

TABEL 1. STUDI MULTISENTER ACEI, ARB DAN ARNI PADA PGK¹⁴

Nama Studi	Keterangan
SAVE	Studi ini menilai efektivitas cartopril v.s plasebo. Kriteria eksklusi: serum kreatinin >220 µmol/l
CONSENSUS	Studi ini menilai efektivitas enalapril v.s plasebo. Kriteria eksklusi: serum kreatinin >300 µmol/l
SOLVD	Studi ini menilai efektivitas enalapril v.s plasebo. Kriteria eksklusi: serum kreatinin >250 µmol/l
CHARM	Studi ini menilai efektivitas

Val-HEFT	candesartan v.s plasebo. Kriteria eksklusi: serum kreatinin >265 µmol/l Studi ini menilai efektivitas valsartan v.s plasebo. Kriteria eksklusi: serum kreatinin >177 µmol/l
PARA DIGM-HF	Sacabutril/valsartan vs enalapril. Kriteria eksklusi: eGFR <30 ml/menit

a. Penggunaan ACEI dan ARB

Pemahaman terkait peningkatan risiko penyakit kardiovaskular meliputi: hipertensi, penyakit jantung koroner, atherosklerotik, dan gagal jantung menunjukkan peranan RAAS didalam keterkaitan PGK dengan PKV. Oleh karena itu, dari beberapa guideline tatalaksana merekomendasikan penggunaan obat golongan ACEI.

Pedoman KDIGO 2021 terkait pengelolaan tekanan darah pada pasien dengan PGK merekomendasikan penggunaan ACEIs/ARB pada pasien PGK derajat 1 – 4 non-DM dengan hipertensi dan albuminuria berat. Pada DM, KDIGO merekomendasikan penggunaan ACEIs/ARB pada albuminuria sedang-berat. Pedoman tatalaksana gagal jantung *European Society of Cardiology* (2021), penggunaan ACEI direkomendasikan sebagai terapi dasar pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah.^{15,16}

Petunjuk klinis penggunaan ACEI atau ARB pada PGK dijelaskan KDIGO sebagai berikut :

1. Inisiasi penggunaan ACEIs atau ARB dimulai dari dosis minimal hingga dosis optimal terapeutik atau batas toleransi pasien.
2. Penurunan tekanan darah, kreatinin serum, dan kalium serum dievaluasi secara berkala dalam rentang waktu 2 hingga 4 minggu setelah inisiasi pemberian ACEIs atau ARB.
3. Jika kalium serum meningkat, dianjurkan untuk memberikan terapi hiperkalemia dibandingkan menurunkan dosis ACEIs atau ARB.
4. Jika ditemukan peningkatan kreatinin serum >30% dari kadar awal dalam 4

minggu setelah inisiasi maka ACEIs atau ARB dihentikan.

5. Pada kasus hiperkalemia refrakter, hipotensi simtomatik, dan LFG <15 cc/menit/1,73 m², maka dapat dipertimbangkan penurunan dosis atau penghentian ACEIs atau ARB.¹⁵

Studi metaanalisis Zhang et al (2020) dengan melibatkan 42.319 pasien PGK derajat 3 – 5 yang tidak menjalani HD menunjukkan pemberian ACEI sebagai monoterapi efektif menurunkan perburukan fungsi ginjal, penyakit kardiovaskular, kematian karena kasus kardiovaskular, dan angka mortalitas. Studi *Chronic Renal Insuficiency Cohort* (CRIC) melaporkan penggunaan ACEI dan ARB efektif menurunkan risiko gagal jantung dan mortalitas dibandingkan obat golongan penghambat kanal kalsium (CCB) dan betabloker pada PGK seluruh derajat.^{17,18}

Manfaat pemberian ACEI dan ARB pada PGK dijelaskan oleh studi prospektif Yang et al (2023). Studi ini melibatkan 10.400 penderita PGK dalam terapi ACEI atau ARB. Pada saat LFG <30 ml/menit/1,73 m², dilakukan 2 perlakuan berupa penghentian obat pada 83% dan obat diteruskan pada 17% sampel. Dalam 3,6 tahun didapatkan insiden MACE dan ESRD yang lebih tinggi pada kelompok dengan obat dihentikan. Penghentian ACEI/ARB pada PGK stadium lanjut akan meningkatkan risiko PKV 1,38 kali dan risiko ESRD 1,29 kali.^{6,19}

Studi *head to head* perbandingan efektivitas antara ACEI dengan ARB masih terbatas. Studi metanalisis Xie et al (2016) melaporkan penggunaan ACEI lebih efektif dibandingkan ARB dalam menurunkan risiko PKV dan ESRD. Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh uji klinis STOP ACEI. Didalam 3 tahun pemantauan, pada kelompok ACEI didapatkan 77% terapi pengganti ginjal (RRT) jika obat dihentikan dan 69% jika obat dilanjutkan. Pada kelompok ARB didapatkan 69% RRT jika

obat dihentikan dan 69% obat dilanjutkan. Perbedaan ini tidak signifikan.^{20,21}

b. Penggunaan ARNI pada Penyakit Ginjal Kronik

Studi terkait efektivitas dan keamanan ARNI pada PGK masih terbatas. Studi metaanalisis Feng et al (2020) menunjukkan perbandingan efektivitas penggunaan ARNI dibandingkan dengan ACEI atau ARB pada PGK berdasarkan beberapa indikator seperti kejadian hiperkalemia, kadar uACR, peningkatan kreatinin serum dan penurunan LFG. Peningkatan kreatinin serum dan penurunan LFG lebih signifikan ditemukan pada penggunaan ARNI. Sebaliknya, penurunan kadar uACR lebih signifikan pada penggunaan ACEI dan ARB. Kejadian hiperkalemia lebih sering ditemukan pada penggunaan ARNI dibandingkan ACEI atau ARB namun tidak bermakna secara statistik. Meskipun belum terdapat petunjuk klinis penggunaan ARNI pada PGK, penggunaan ARNI sebagai modalitas pilar utama tatalaksana gagal jantung bersifat aman dan efektif memperlambat penurunan fungsi ginjal.²²

VI. KESIMPULAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) dan penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner dan gagal jantung merupakan kondisi yang saling berkaitan. Penggunaan obat ACEI, ARB dan ARNI pada penyakit kardiovaskular sesuai pedoman tatalaksana bersifat aman dan efektif mengurangi progresivitas PGK. Jika ditemukan peningkatan kreatinin serum kecil dari 30% dari kadar awal atau hiperkalemia sementara, penurunan dosis atau penggunaan pengikat kalium merupakan tindakan rasional bukan menghentikan pemberian obat. Kontraindikasi mutlak melanjutkan obat adalah angioedema, peningkatan kreatinin >30%, dari kadar awal, anuria ataupun hipotensi simtomatik. penghentian pemberian obat golongan ACEI ARB

ataupun ARNI akan memperburuk *outcome* PKV dan PGK.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Kidney Disease Improving Global Outcome. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2024;105(4).
- [2]. PERNEFRI. 11th Report of Indonesian Renal Registry 2018. Diakses dari <http://indonesianrenalregistry.org>.
- [3]. Whelton P, Carey R, Aronow WS, Casey D, Collins K, Himmerfarb CD, de Palma SM et al. Clinical practice guideline: 2018 AHA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adult. 2017;1(4):1 – 103.
- [4]. Coyle M, Flaherty G, Jennings C. A Critical review of chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease. IJC Heart and Vasculature. 2021;35(6):1 – 10.
- [5]. Ryan DK, Banerjee D, Jouhra F. Management of heart failure in patients with chronic kidney disease. European Cardiology. 2022;4:1 – 9.
- [6]. Naveed H, Tirumandiyam G, Mohan GVK, Gul S, Ali S, Siddiqui A, Suarez Z K et al. Effect of discontinuation of renin angiotensin-system inhibitors in patients with advanced chronic kidney disease: A meta analysis. Cureus. 2023;15(4):1 – 8.
- [7]. Bhailis AM, Kalra PA. Hypertension and the kidney. BR J Hosp Med. 2022;1:1 – 11.
- [8]. Lee JH. Relationship between hypertension and declining renal function in korean adults. Korean J Clin Lab Sci. 2021;53(1):32 – 40.
- [9]. Ameer O Z. Hypertension in chronic kidney disease: what lies behind the scene. Front Pharmacol. 2022;10:1 – 28.
- [10]. Moisi MI, Rus M, Bungau S, Zaha DC, Uivarosan D, Fratila O et al. Acute coronary syndromes in chronic kidney diseases: clinical and therapeutic characteristics. Medicina. 2020;56(3):1 – 15.
- [11]. Wetmore JB, Broce M, Malas A, Almehmi A. Painless myocardial iscmhemia is associated with mortality in patients with chronic kidney disease. Nephron Clinical Practice. 2013;122(4): 9 – 16.
- [12]. Dusing P, Zietzer A, Goody P R, Hosen MR, Kurts C et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathphysiological mechanism and novel therapeutic approach. J Mol Med. 2021;99: 335 – 48.
- [13]. Reddy YS, Kiranmayi VS, Bitla AR, Bitla AR, Khrisna GS, Rao S, Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. Indian Journal of Nephrology. 2015;25(9):1 – 5.
- [14]. Ryan D K, Banerjee D, Jouhra F. Review CVD in CKD patient: Mangement of heart failure in patients with chronic kidney disease. ECR. 2022;4:1 – 9.
- [15]. Kidney Disease Improving Global Outcome. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. 2021;9(3).
- [16]. Segall L, Nistor I, dan Covic A. Heart failure ini patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. Biomed Research International. 2014;5:1 – 21.
- [17]. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing W, Guo Y, Wang F et al. ACE Inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non dyalisis chronic kidney disease stages 3-5: A network meta analysis of randomised clinical trials. Drugs. 2020;80:797 – 811.
- [18]. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, Lin F, Johansen K L. Use of antihypertensive agents and association with risk of adverse outcomes in chronic kidney disease: Focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker. J. Am. Heart Assoc. 2018;7:1 – 13.
- [19]. Yang A, Shi M, Lau ES, Wu H, Zhang X, Fan B et al. Clinical outcomes following discontinuation of renin-angiotensin-system inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: a prosepctive cohort study. eClinical Medicine. 2023;55:1 – 14.
- [20]. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W et al. Renin-angiotensin system inhibitors kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD : A bayesian network metaanalysis of RCT. AJKD. 2015;11.
- [21]. Bhandari S, Mehta S, Khawaja A, Cleland J G, Ives N, Cockwell P. Evaluation of the stopping angiotensin converting enzyme inhibitor compared to angiotensin receptor blocker (STOP ACEi trial) in advanced and progressive chronic kidney disease. J Kint. 2024;1.
- [22]. Feng Y, Yin Y, Deng R, Li H. Review article: Renal safety and efficacy of angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Hlm.1235-44.